Standar Nasional Indonesia

SNI ISO 10993-1:2015

Evaluasi biologis alat kesehatan-
Bagian 1: Evaluasi dan pengujian dalam proses manajemen risiko

(ISO 10993-1:2009, IDT)

ICS 11.100.20

Badan Standardisasi Nasional

Daftar isi

Kata pengantar

Standar Nasional Indonesia (SNI) ISO 10993-1:2015, Evaluasi biologis alat kesehatan-Bagian 1: Evaluasi dan pengujian dalam proses manajemen risiko, merupakan hasil adopsi identik dengan metode terjemahan dari ISO 10993-1:2009 *Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing within a risk management process.*

ISO 10993 terdiri dari bagian berikut, judul umumnya adalah *Biological evaluation of medical devices*:

— *Part 1: Evaluation and testing within a risk management process*

— *Part 2: Animal welfare requirements*

— *Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity*

— *Part 4: Selection of tests for interactions with blood*

— *Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity*

— *Part 6: Tests for local effects after implantation*

— *Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals*

— *Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products*

— *Part 10: Tests for irritation and skin sensitization*

— *Part 11: Tests for systemic toxicity*

— *Part 12: Sample preparation and reference materials*

— *Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices*

— *Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics*

— *Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys*

— *Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables*

— *Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances*

— *Part 18: Chemical characterization of materials*

— *Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials* [Technical specification]

— *Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices* [Technical specification]

Alasan adopsi standar ini adalah kebutuhan pasar dan keperluan registrasi alat kesehatan. Apabila terdapat keraguan dalam standar ini, maka mengacu standar aslinya.

Standar ini disusun oleh Komite Teknis 11-04 *In vitro Diagnostic Test System*. Standar ini telah dibahas dan disepakati dalam rapat konsensus pada tanggal 31 Oktober 2012 di Jakarta.

Pendahuluan

Tujuan utama standar ini adalah melindungi manusia dari potensi risiko biologis yang muncul dari penggunaan alat kesehatan. Standar ini dikompilasi dari sejumlah Standar Internasional dan Nasional serta pedoman mengenai evaluasi biologis alat kesehatan. Standar ini ditujukan sebagai dokumen pedoman untuk evaluasi biologis alat kesehatan dalam proses manajemen risiko, sebagai bagian dari keseluruhan evaluasi dan pengembangan tiap alat kesehatan. Pendekatan ini mengombinasikan tinjauan dan evaluasi data yang sudah ada dari semua sumber, bila perlu, dengan pemilihan dan penerapan uji tambahan, sehingga memungkinkan evaluasi penuh dibuat dari respon biologis tiap alat kesehatan, terkait dengan keamanan dalam penggunaan. Harus diingat bahwa istilah alat kesehatan memiliki cakupan luas, yang di satu sisi ekstrim bisa terdiri dari material tunggal, yang bisa berupa lebih dari satu bentuk fisik, dan pada sisi ekstrem yang lain berupa instrumen kompleks atau bagian dari aparatus yang terdiri dari sejumlah komponen terbuat lebih dari satu material.

ISO 10993 membahas penentuan efek alat kesehatan pada jaringan tubuh, terutama dengan cara umum, bukan dalam kondisi tipe alat kesehatan tertentu. Untuk evaluasi keamanan biologis secara lengkap, alat kesehatan diklasifikasikan berdasar sifat dan durasi dari kontak yang terantisipasi dengan jaringan tubuh manusia pada saat digunakan dan diindikasikan, dalam matriks, set data biologis yang dianggap relevan dengan mempertimbangkan tiap kategori alat kesehatan.

Cakupan bahaya biologis itu luas dan kompleks. Interaksi jaringan tubuh dengan unsur material sendiri tidak dapat dianggap terpisah dari keseluruhan desain alat. Dalam mendesain suatu alat, pilihan material terbaik yang berkaitan dengan interaksi jaringan tubuh bisa menghasilkan alat yang kurang berfungsi, interaksi jaringan tubuh menjadi satu-satunya karakteristik yang dipertimbangkan dalam menentukan pilihan. Bila suatu material ditujukan untuk berinteraksi dengan jaringan tubuh untuk melakukan fungsinya, evaluasi biologis diperlukan untuk maksud ini.

Interaksi jaringan tubuh yang dianggap merugikan, disebabkan oleh material pada satu aplikasi, mungkin tidak dianggap demikianpada situasi yang berbeda. Pengujian biologis berdasarkan pada, antara lain, metode uji *in vitro* dan *ex vivo* dan pada hewan percobaan yang dipakai, sehingga perilaku yang diantisipasi jika alat digunakan pada manusia hanya dapat diputuskan dengan peringatan, karena tidak dapat secara tegas disimpulkan bahwa reaksi jaringan yang sama juga akan terjadi pada manusia. Sebagai tambahan, perbedaan cara merespon terhadap material yang sama antara individu menunjukkan bahwa beberapa pasien dapat memiliki reaksi yang tidak dinginkan, bahkan terhadap material yang sudah biasa dipakai.

Peran standar ini digunakan sebagai kerangka kerja untuk merencanakan evaluasi biologis yang merupakan pengetahuan ilmiah menunjukkan kemajuan pemahaman kita tentang mekanisme dasar dari respon jaringan tubuh, meminimalkan jumlah dan paparan dari hewan uji dengan memberikan pilihan untuk pengujian unsur kimia dan dalam model *in vitro*, dalam situasi dimana metode ini menghasilkan informasi yang relevan sama dengan yang diperoleh dari model *in vivo*.

ISO10993 ini tidak ditujukan untuk memberikan seperangkat metode uji yang kaku, termasuk kriteria lulus/tidak lulus, karena hal ini dapat mengakibatkan kendala yang tidak perlu pada pengembangan dan penggunaan alat kesehatan baru, serta rasa aman yang bersifat semu dalam penggunaan alat kesehatan secara umum. Apabila suatu aplikasi tertentu menjamin itu, ahli dibidang produk atau penerapan yang bersangkutan dapat memilih untuk menetapkan uji dan kriteria khusus, yang dijelaskan dalam seri standar produk tertentu.

Standar ini ditujukan untuk digunakan oleh profesional, yang memiliki kualifikasi yang sesuai berdasarkan pelatihan dan pengalaman yang dapat mengartikan persyaratan dan menyimpulkan hasil evaluasi dari tiap alat kesehatan, dengan mempertimbangkan semua faktor terkait dengan alat, tujuan pengunaannya dan pengetahuan terkini mengenai alat kesehatan yang disediakan oleh tinjauan literatur ilmiah dan pengalaman klinis sebelumnya.

Lampiran A memuat tabel informatif yang secara umum membantu untuk mengidentifikasi set data biologis yang direkomendasikan pada evaluasi alat kesehatan, berdasarkan pada kategori dari kontak tubuh dan durasi paparan klinis. Lampiran B memuat pedoman untuk penerapan proses manajemen risiko terhadap alat kesehatan yang meliputi evaluasi biologis.

Evaluasi biologis alat kesehatan - Bagian 1: Evaluasi dan pengujian dalam proses manajemen risiko

1 Ruang lingkup

Standar ini menjelaskan :

- prinsip umum yang mengatur evaluasi biologis alat kesehatan dalam proses manajemen risiko;
- kategori umum alat kesehatan berdasarkan sifat dan durasi kontak dengan tubuh;
- evaluasi data relevan yang sudah ada dari semua sumber;
- identifikasi perbedaan dari set data yang tersedia berdasarkan analisis risiko;
- identifikasi set data tambahan yang diperlukan untuk menganalisis keamanan biologis alat kesehatan;
- penilaian keamanan biologis atas alat kesehatan.

Standar ini tidak mencakup pengujian material dan alat kesehatan yang kontak langsung atau tidak langsung dengan tubuh pasien maupun tidak mencakup bahaya biologis yang berasal dari kegagalan mekanis. ISO 10993 bagian lain mencakup uji khusus sebagai mana disebutkan pada kata pengantar.

2 Acuan normatif

Dokumen acuan berikut dibutuhkan untuk aplikasi standar ini. Untuk acuan bertanggal, hanya edisi yang disebutkan yang digunakan. Untuk acuan yang tidak bertanggal, acuan yang digunakan adalah edisi yang terakhir (termasuk setiap amandemen)

ISO 10993-2, *Biological evaluation of medical devices — Part 2: Animal welfare requirements*

ISO 10993-3, *Biological evaluation of medical devices — Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity*

ISO 10993-4, *Biological evaluation of medical devices — Part 4: Selection of tests for interaction with blood*

ISO 10993-5, *Biological evaluation of medical devices — Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity*

ISO 10993-6, *Biological evaluation of medical devices — Part 6: Tests for local effects after implantation*

ISO 10993-7, *Biological evaluation of medical devices — Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals*

ISO 10993-9, *Biological evaluation of medical devices— Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products*

ISO 10993-10, *Biological evaluation of medical devices — Part 10: Tests for irritation and skin sensitization*

ISO 10993-11, *Biological evaluation of medical devices — Part 11: Tests for systemic toxicity*

ISO 10993-12, *Biological evaluation of medical devices — Part 12: Sample preparation and reference materials*

ISO 10993-13, *Biological evaluation of medical devices — Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices*

ISO 10993-14, *Biological evaluation of medical devices — Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics*

ISO 10993-15, *Biological evaluation of medical devices — Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys*

ISO 10993-16, *Biological evaluation of medical devices — Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables*

ISO 10993-17, *Biological evaluation of medical devices — Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances*

ISO 10993-18:2005, *Biological evaluation of medical devices — Part 18: Chemical characterization of materials*

ISO/TS 10993-19, *Biological evaluation of medical devices — Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials*

ISO/TS 10993-20, *Biological evaluation of medical devices — Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices*

ISO 14971, *Medical Devices — Application of risk management to medical devices*

3 Istilah dan definisi

Untuk tujuan dokumen ini, berlaku istilah dan definisi berikut.

3.1
alat kesehatan
instrumen, aparatus, mesin, dan/atau implan yang tidak mengandung obat yang digunakan untuk mencegah, mendiagnosis, menyembuhkan dan meringankan penyakit, merawat orang sakit, memulihkan kesehatan pada manusia, dan/atau membentuk struktur dan memperbaiki fungsi tubuh. Alat Kesehatan dapat juga mengandung obat yang tidak mencapai kerja utama pada atau dalam tubuh manusia melalui proses farmakologi, imunologi, atau metabolisme tetapi dapat membantu fungsi yang diinginkan dari alat kesehatan dengan cara tersebut. Alat kesehatan berdasarkan tujuan penggunaan sebagaimana dimaksud oleh produsen, dapat digunakan sendiri maupun kombinasi untuk manusia dengan satu atau beberapa tujuan sebagai berikut:

- diagnosis, pencegahan, pemantauan, perlakuan atau pengurangan penyakit;
- diagnosis, pemantauan, perlakuan, pengurangan atau kompensasi kondisi sakit;
- penyelidikan, penggantian, pemodifikasian, mendukung anatomi atau proses fisiologis;
- mendukung atau mempertahankan hidup;
- menghalangi pembuahan;
- desinfeksi alat kesehatan;
- menyediakan informasi untuk tujuan medis atau diagnosis melalui pengujian *in vitro* terhadap spesimen dari tubuh manusia

CATATAN 1 Sesuai dengan Permenkes No. 1189/Menkes/Per/VIII/2010 tentang Produksi Alat Kesehatan

CATATAN 2 Produk yang dianggap sebagai alat kesehatan di beberapa negara tetapi belum dilakukan harmonisasi adalah :

1) alat bantu untuk penyandang cacat atau orang berkebutuhan khusus;
2) alat untuk perawatan atau diagnosa penyakit dan luka/cedera pada hewan;
3) aksesoris untuk alat kesehatan (lihat Catatan 4);
4) disinfektan;
5) alat yang mengandung jaringan tubuh hewan atau manusia, yang memenuhi persyaratan dari definisi di atas tetapi dikenakan peraturan yang berbeda.

CATATAN 3 Aksesoris yang ditujukan khusus oleh pabrik untuk digunakan bersama dengan alat kesehatan “induk” untuk mengaktifkan alat kesehatanmencapaitujuan yang telah ditetapkan, harus mengikuti ISO 10993.

CATATAN 4 Alat kesehatan berbeda dari obat/produk biologis, dan evaluasi biologisnya memerlukan pendekatan yang berbeda.

CATATAN 5 Peralatan gigi termasuk alat kesehatan.

3.2
material
setiap polimer sintetis atau alami, logam, logam campuran, keramik, atau zat lain yang tidak hidup (*non-viable*), termasuk jaringan tidak hidup (*non-viable*) yang diolah, digunakan sebagai alat kesehatan atau bagiannya

3.3
produk jadi
alat kesehatan dalam keadaan “siap digunakan”, sebagaimana ditentukan dalam spesifikasi atau penandaan dari pabrik

3.4
unsur kimia
setiap zat sintetis atau alami yang digunakan dalam proses pembuatan material dan/atau alat kesehatan, seperti zat aditif (antioksidan, penstabil UV, pewarna, dll), bahan penolong proses (pelarut, lubrikan, anti busa, dll)

3.5
set data
informasi dari berbagai sumber yang penting untuk mengkarakterisasi respon biologis alat

4 Prinsip umum yang berlaku untuk evaluasi biologis alat kesehatan

4.1 Evaluasi biologis dari setiap material atau alat kesehatan yang ditujukan untuk digunakan pada manusia harus menjadi bagian program evaluasi biologis terstruktur dalam proses manajemen risiko sesuai ISO 14971, sebagaimana tercantum pada Gambar 1. Lampiran B memberikan pedoman untuk proses ini. Evaluasi biologis harus direncanakan, dilakukan dan didokumentasikan oleh tenaga profesional yang memiliki pengetahuan dan pengalaman. Lihat Lampiran C untuk mengetahui bagaimana melakukan tinjauan literatur atas data yang ada.

Rencana manajemen risiko harus mengidentifikasi aspek-aspek evaluasi biologisyang membutuhkan kompetensi teknis khusus dan harus mengidentifikasi orang yang bertanggung jawab pada evaluasi keamanan biologis.

Program evaluasi harus memasukkan keputusan yang didokumentasikan dan diinformasikan yang menilai keuntungan/kerugian dan keterkaitan dari:

a) karakteristik fisika dan kimia dari berbagai bakal material;

CATATAN Bila informasi ini sudah didokumentasikan dalam manajemen risiko untuk alat maka dapat dimasukkan dengan acuan.

b) setiap riwayat data penggunaan klinis atau paparan manusia;

c) setiap data toksikologi dan keamanan biologis lain yang ada pada produk dan komponen material, produk turunan dan metabolit;

d) prosedur uji.

Evaluasi mencakup studi preklinis yang terkait dan pengalaman klinis dan pengujian sebenarnya. Evaluasi seperti itu dapat menghasilkan kesimpulan bahwa tidak ada pengujian yang diperlukan bila material menunjukkan riwayat yang aman dalam penggunaan pada peran tertentu dan bentuk fisik yang setara dengan alat yang didesain.

4.2 Dalam pemilihan material untuk digunakan pada pembuatan alat kesehatan, pertimbangan pertama adalah harus sesuaidengan karakteristik dan sifat material, termasuk sifat kimia, toksikologi, fisik, kelistrikan, morfologi dan mekanis.

4.3 Berikut ini harus mendapat perhatian pada evaluasi biologis alat kesehatan secara keseluruhan:

a) pembuatan material

b) tujuan zat aditif, kontaminan proses dan residu (lihat ISO 10993-7 untuk residu etilen oksida);

c) zat yang dapat meluluh (lihat ISO 10993-17);

d) produk degradasi (untuk prinsip umum lihat ISO 10993-9, dan berturut-turut ISO10993-13, 10993-14 dan 10993-15 untuk produk degradasi dari polimer, keramik dan logam);

e) komponen lain dan interaksinya pada produk jadi;

f) kinerja dan karakteristik produk jadi;

g) karakteristik fisik produk jadi, termasuk tetapi tidak terbatas pada, porositas, ukuran partikel, bentuk dan morfologi permukaan.

Identifikasi material unsur kimia dan pertimbangan karakteristik kimia (lihat ISO 10993-18) harus mendahului setiap pengujian biologis (lihat gambar 1).

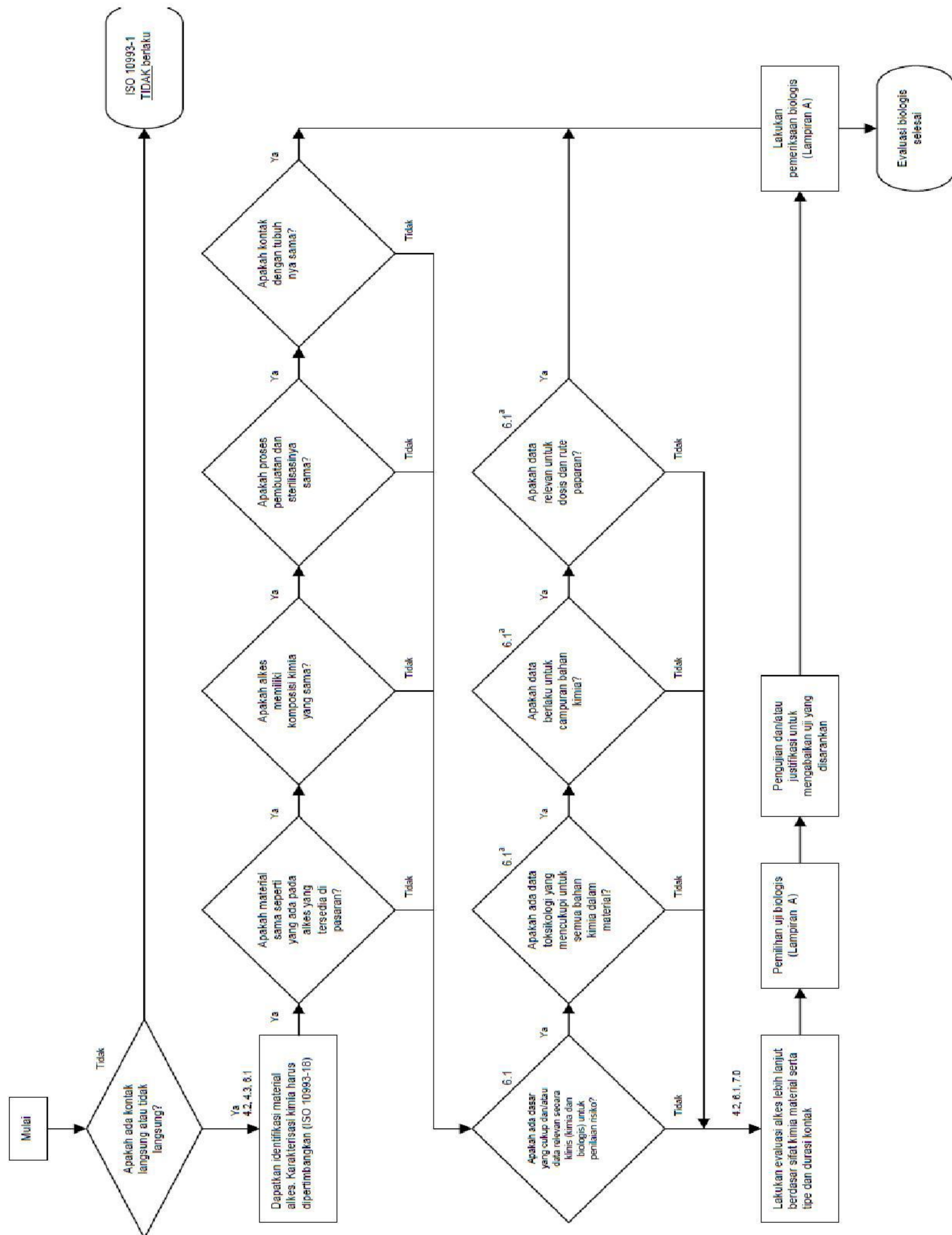
Efek fisik tiap alat harus dipertimbangkan bila berdampak pada biokompatibilitas (lihat ISO/TS 10993-19).

Untuk alat kesehatan implan, sebagai tambahan terhadap efek sistemik, efek lokal harus dipertimbangkan untuk evaluasi risiko.

4.4 Uji yang dipilih dan data yang dibutuhkan untuk evaluasi biologis, dan interpretasinya, harus memperhatikan komposisi kimia material, termasuk kondisi paparan seperti sifat,

tingkat, frekuensi dan durasi paparan alat kesehatan atau unsurnya terhadap tubuh, memungkinkan pengkategorian alat untuk memfasilitasi pemilihan uji yang sesuai (lihat Pasal 5). Ketelitian yang diperlukan dalam evaluasi biologis pada prinsipnya ditentukan oleh sifat, tingkat, durasi dan frekuensi paparan dan bahaya yang teridentifikasi terhadap material.

4.5 Semua bahaya biologis yang diketahui mungkin muncul harus diperhatikan untuk setiap material dan produk jadi, tapi hal ini tidak berarti bahwa pengujian untuk semua bahaya yang mungkin muncul akan diperlukan atau dilakukan (lihat Pasal 5 dan 6). Hasil uji tidak menjamin bebas dari bahaya biologis potensial sehingga pemeriksaan biologis harus diikuti dengan pengamatan yang teliti untuk kejadian atau reaksi yang tidak diinginkan yang tidak terduga selama penggunaan klinis alat kesehatan pada manusia.

Bahaya biologis yang mungkin muncul sangat beragam dan baik efek jangka pendek seperti toksisitas akut, iritasi pada kulit, mata dan permukaan mukosa, hemolisis dan trombogenisitas, maupun efek jangka panjang atau efek toksik khusus seperti efek toksik subkronis dan kronis, sensitisasi, alergi, genotoksisitas, karsinogenisitas (tumorigenisitas) dan efek pada reproduksi termasuk teratogenisitas.

[a] Proses ini hanya berlaku untuk alat kesehatan yang kontak dengan tubuh pasien baik secara langsung maupun tidak langsung

Gambar 1 – Ringkasan pendekatan sistematis pada evaluasi biologis alat kesehatan sebagai bagian dari proses manajemen risiko

Pemilihan setiap uji *in vitro* atau *in vivo* harus berdasar pada penerapan *end-use*. Semua uji harus dilakukan mengikuti praktek laboratorium/kualitas terbaik dan terkini yang diakui, sebagai contoh Cara Praktek Laboratorium yang Baikatau ISO/IEC 17025, bila dapat diterapkan, dan data harus dievaluasi oleh orang profesional yang kompeten.

Metode uji *in vitro* yang tervalidasi dengan cara yang sesuai, beralasan dan praktis, andal dan reprodusibel harus dipertimbangkan untuk cenderung dipilih daripada uji *in vivo*. Bila memungkinkan skrining *in vitro* harus dilakukan sebelum uji *in vivo* dimulai. Data uji harus disimpan lengkap dengan tambahan analisis independen yang mungkin dibuat.

4.6 Material atau produk jadiharus di evaluasi ulang bila terjadi hal-hal berikut:

a) setiap perubahan sumber atau spesifikasi material yang digunakan pada pembuatan produk;

b) setiap perubahan formulasi, proses, kemasan primer atau sterilisasi produk;

c) setiap perubahan petunjuk atau harapan dari pabrik yang terkait penyimpanan, misalnya perubahan *shelf life* dan/atau pengangkutan;

d) setiap perubahan maksud penggunaan produk;

e) setiap bukti ada kejadian tidak diinginkan bila digunakan pada manusia.

4.7 Evaluasi biologis harus memperhatikan sifat dan mobilitas unsur kimia pada material yang digunakan untuk pembuatan alat dan informasi lain, uji non-klinis lain, studi klinis, dan pengalaman *post-market* untuk penilaiankeseluruhan.

5 Kategorisasi alat kesehatan

5.1 Umum

Alat kesehatan harus dikategorikan berdasarkan pada sifat dan durasi kontak tubuh sebagaimana diuraikan pada 5.2 dan 5.3. Kategorisasi alat kesehatan akan mempermudah identifikasi set data yang sesuai (lihat Lampiran A).

Evaluasi alat yang tidak masuk dalam salah satu kategori yang diuraikan harus mengikuti prinsip umum yang ada pada standar ini. Beberapa alat mungkin masuk lebih dari satu kategori, dalam hal ini evaluasi yang sesuaiuntuk tiap kategori harus dilakukan.

5.2 Kategorisasi berdasarkan sifat kontak tubuh

5.2.1 Alat yang kontak dengan permukaan

Termasuk dalam kategori ini alat kesehatan yang kontak dengan berikut ini:

a) Kulit

- alat yang hanya kontak dengan permukaan kulit utuh

CONTOH Elektroda, prostesis eksternal,plester untuk fiksasi, perban kompres dan berbagai tipe monitor.

b) Membran mukosa

- alat yang kontak dengan membran mukosa utuh.

CONTOH Lensa kontak, kateter saluran urin, alat *intravaginal* dan *intra-intestinal* (slang perut, *sigmoidoscope*, *colonoscope*, *gastrocospe*), slang *endotrakeal*, *bronchoscope*, beberapa gigi tiruan dan alat *orthodontik*.

c) Permukaan luka sobek atau rusak *(Breached or compromised surface)*

- alat yang kontak dengan luka sobek atau dengan permukaan tubuh yang rusak

CONTOH Alat untuk membalut atau menyembuhkan luka dan *occlusive patches*, untuk borok (*ulcer*), luka bakar dan jaringan granulasi.

5.2.2 Alat penghubung eksternal (*external communicating device*)

Alat penghubung eksternal harus dikategorikan menurut kontaknya dengan tempat aplikasi berikut:

a) Pembuluh darah, tidak langsung

- alat yang kontak dengan pembuluh darah pada satu titik dan berfungsi sebagai saluran untuk masuk ke sistem vaskular.

CONTOH Set pemberian cairan, set penyambung (*extension sets*), set transfer dan set transfusi darah.

b) Jaringan/tulang/gigi

- alat yang kontak dengan sistem jaringan, tulang atau pulpa/gigi

CONTOH Laparoskop, artroskop, sistem pengaliran (*draining*), semen gigi, material pengisi gigi dan staples kulit.

c) darah yang bersirkulasi - alat yang kontak dengan darah yang bersirkulasi

CONTOH Kateter *intravaskular*, elektroda pacu jantung sementara, *oksigenator*, slang oksigenator *ekstrakorporeal* dan aksesoris, dialiser, slang dialisis dan aksesoris, *haemoadsorbent* dan *imunoadsorbent*.

5.2.3 Alat implan

Alat implan harus dikategorikan menurut kontaknya dengan tempat aplikasi berikut:

a) Jaringan/tulang

- alat yang secara prinsip kontak dengan tulang

CONTOH Pin orthopedi, plat, sendi pengganti, tulang tiruan, semen tulang dan alat *intra-osseous*.

- alat yang secara prinsip kontak dengan jaringan dan cairan jaringan.

CONTOH Alat pacu jantung, alat suplai obat, sensor dan simulator neuromuskular, tendon pengganti, implan payudara, laring tiruan, implan subperiosteal, penjepit ligasi, dan alat intra-uterin.

b) Darah

- alat yang secara prinsip kontak dengan darah

CONTOH Elektroda pacu jantung, fistula arteriovenatiruan, katup jantung, cangkok vaskular, kateter penghantaran obat internal dan alat pembantu *ventrikular*.

5.3 Kategorisasi berdasarkan durasi kontak

Alat kesehatan harus dikategorikan menurut durasi kontak sebagai berikut:

a) Paparan terbatas (A) – alat yang waktu kumulatif penggunaan atau kontak secara tunggal, ganda atau berulang mencapai 24 jam.

b) Paparan diperpanjang (B) – alat yang waktu kumulatif penggunaan jangka panjang atau kontak secara tunggal, ganda atau berulang lebih dari 24 jam tetapi kurang dari 30 hari.

c) Kontak permanen (C) – alat yang waktu kumulatif penggunaan jangka panjang atau kontak secara tunggal, ganda atau berulang lebih dari 30 hari.

Jika material atau alat termasuk lebih dari satu kategori, harus dilakukan pengujian yang lebih teliti dan/atau pertimbangan evaluasi. Dengan adanya beberapa paparan pada alat, maka keputusan untuk penentuan kategori alat harus memperhatikan potensi efek kumulatif, dengan mengingat waktu paparan terjadi. Jika alat ditujukan untuk diganti selama umur alat, seperti yang mengalami polimerisasi dan/atau biodegradasi in situ, evaluasi terpisah harus dilakukan untuk keadaan alat yang berbeda. Sebagai contoh, untuk lem yang terbiodegradasi yang ditujukan untuk berpolimer in situ, kondisi alat yang berbeda mencakup komponen awal, produk reaksi antara, material terpolimerisasi sempurna dan produk degradasi.

6 Proses evaluasi biologis

6.1 Karakterisasi material

Karakterisasi material merupakan langkah pertama yang krusial dalam proses evaluasi biologis. Tingkat karakterisasi kimia yang dipersyaratkan tergantung pada data keamanan pre klinis dan klinis, dan data toksikologi yang ada, dan pada sifat dan durasi kontak antara tubuh dan alat kesehatan, tetapi minimum karakterisasi harus ditujukan pada unsur kimia alat dan residu zat penolong proses atau zat aditif yangmungkin digunakan pada pembuatan. Karakterisasi material diuraikan pada ISO 10993-18 dan ISO/TS 10993-19.

Gambar 1 menunjukan perbedaan langkah pada proses karakterisasi kimia berhubungan dengan keputusan evaluasi biologis keseluruhan.

Bila kombinasi semua material, kimia dan proses sudah memiliki riwayat aman digunakan untuk tujuan penggunaan, maka karakterisisasi dan evaluasi biologis lebih lanjut mungkin tidak diperlukan.

Identitas dan kuantitas dari material baru dan kimia yang ada sebaiknya ditetapkan atau diukur.

Untuk alat yang dapat diekstraksi dan luluhan yang memiliki data toksikologi relevan dengan dosis yang ditentukan dan untuk rute dan frekuensi paparan yang menunjukkan batas keamanan yang adekuat, maka kebutuhan untuk pengujian lebih lanjut mungkin

diminimalkan atau ditiadakan. Untuk alat yang sudah diketahui campuran kimianya dapat meluluh, sinergi potensial dari zat kimia yang dapat meluluh sebaiknya dipertimbangkan.

Hasil penilaian risiko dapat mengarah pada kesimpulan bahwa karakterisasi material tambahan diperlukan, misalnya, bila batas keamanan tidak dianggap adekuat jika seluruh bahan kimia tertentu meluluh. Pada beberapa kasus, pengujian ekstraksi yang sesuai, simulasi paparan klinis, dapat digunakan untuk memperkirakan tingkat paparan klinis terhadap zat kimia. Keberterimaan tingkat peluluhan harus ditetapkan sesuai ISO 10993-17.

Apabila ada potensi degradasi pada kondisi pembuatan, sterilisasi, pengangkutan, penyimpanan, dan penggunaan alat, sifat dan munculnya produk degradasi harus dikarakterisasi sesuai ISO 10993-9, ISO 10993-13, ISO 10993-14, dan ISO 10993-15.

6.2 Uji evaluasi biologis

6.2.1 Umum

Semua informasi yang rasional dan dapat dipraktekan yang tersedia harus dinilai dan dibandingkan dengan set data yang dibutuhkan untuk menilai keamanan biologis alat (lihat Lampiran A dan Pasal 4). Identifikasi setiap data atau pengujian tambahan yang dibutuhkan untuk melengkapi set data yang dipersyaratkan untuk melakukan penilaian risiko. ISO 10993-2 berlaku untuk setiap pengujian *in vivo* yang dipertimbangkan. Pengujian *in vivo* tambahan tidak harus dilakukan apabila:

1) tersedia hasil dari studi terkait yang dilakukan sebelumnya

   atau

2) data preklinis dan klinis yang ada, termasuk riwayat penggunaan yang aman, memenuhi persyaratan evaluasi biologis dan oleh karena itu pengujian hewan lanjutan akan tidak etis. Dalam menilai data terkait, terhadap material yang digunakan sebelumnya, pada evaluasi biologis, tingkat kepercayaan data historis harus diperhatikan. ISO 10993-18:2005, Lampiran C, memberikan informasi beberapa prinsip untuk menentukan kesetaraan toksikologi.

Sebagai tambahan pada prinsip umum yang diberikan pada Pasal 4, hal-hal berikut harus diberlakukan apabila pengujian biologis alat kesehatan dianggap penting sebagai bagian dari keseluruhan proses manajemen risiko.

a) Pengujian harus dilakukan pada produk jadi steril, atau contoh yang mewakili dari produk jadi atau material yang diproses dengan cara yang sama dengan produk jadi (termasuk sterilisasi)

b) Prosedur uji pilihan harus memperhatikan:

   1) sifat, tingkat, durasi, frekuensi dan kondisi paparan atau kontak manusia dengan alat pada penggunaan normal;

   2) sifat kimia dan fisika produk jadi;

   3) aktifitas toksikologi dari bahan kimia pada formulasi produk jadi;

   4) uji tertentu (misalnya uji yang didesain untuk menilai efek sistemik) mungkin tidak berlaku bila bahan kimia yang dapat meluluh sudah dikeluarkan, atau bila bahan kimia memiliki profil toksisitas yang sudah diketahui dan dapat diterima, sehingga

memungkinkan penggunaan yang aman dengan evaluasi sesuai ISO 10993-17 dan penilaian risiko sesuai ISO 14971;

5) hubungan antara area permukaan alat dan ukuran tubuh penerima (pengguna);

6) informasi yang sudah ada berdasar pada literatur, pengalaman sebelumnya dan uji non-klinis;

7) sensitifitas dan spesifisitas uji dipertimbangkan dalam hubungan dengan set data evaluasi biologis terkait;

8) perlindungan terhadap manusia merupakan tujuan utama dari ISO 10993; tujuan kedua adalah untuk menjamin kenyamanan hewan uji, meminimalkan jumlah dan paparan uji pada hewan.

c) Bila ekstrak alat disiapkan, pelarut dan kondisi ekstraksi yang digunakan harus sesuai dengan sifat dan penggunaan produk jadi, serta prediktabilitas (seperti manfaat uji, alasan, sensitifitas, spesifisitas, dan lain-lain) dari metode uji (lihat ISO 10993-12).

d) Kontrol positif dan negatif harus digunakan bila sesuai.

Metode uji yang digunakan pada uji evaluasi biologis harus sensitif, tepat dan akurat. Semua uji harus dilakukan mengikuti praktek laboratorium/kualitas terbaik dan terkini yang diakui, sebagai contoh Cara Praktek Laboratorium yang Baik atau ISO/IEC 17025, bila dapat diterapkan.

Hasil uji harus reprodusibel (intralaboratorium) serta dapat diulang (interlaboratorium) dan meyakinkan (*robust*).

6.2.2 Deskripsi uji

6.2.2.1 Umum

Uji evaluasi sebagaimana diuraikan pada 6.2.2.2 hingga 6.2.2.15 harus dipertimbangkan dan dilakukan bila diperlukan untuk melengkapi set data yang dibutuhkan untuk evaluasi biologis alat kesehatan tertentu. Bila data yang ada sudah adekuat, maka pengujian tidak diperlukan (lihat Lampiran A).

Karena keragaman alat kesehatan, diakui bahwa tidak semua uji yang dilakukan pada suatu kategori akan perlu atau dapat diterapkan (lihat ISO 14971) untuk alat yang diberikan. Sangat diperlukan pengujian untuk tiap alat berdasarkan ciri masing-masing.

Uji tambahan yang tidak diindikasikan pada tabel mungkin diperlukan (misal biodegradasi dan toksikokinetik).

6.2.2.2 Sitotoksisitas

Uji sitotoksisitas menggunakan teknik kultur sel harus digunakan untuk menentukan sel lisis (kematian sel), penghambatan pertumbuhan sel, pembentukan koloni, dan efek lain pada sel yang disebabkan oleh alat kesehatan, material dan/atau ekstraknya (lihat ISO 10993-5).

6.2.2.3 Hipersensitivitas tipe ditunda

Uji hipersensitivitas harus dilakukan untuk memperkirakan potensial sensitisasi kontak dengan alat kesehatan, material dan/atau ekstraknya, menggunakan hewan uji yang sesuai (lihat ISO 10993-10).

Uji ini penting karena paparan atau kontak meski hanya dalam menit tetapi jumlah potensial yang dapat meluluh dapat menimbulkan reaksi alergi atau sensitisasi.

6.2.2.4 Iritasi (termasuk reaktivitas intrakutan)

Uji iritasi harus dilakukan untuk memperkirakan potensial iritasi alat kesehatan, material dan/atau ekstraknya, menggunakan tempat aplikasi yang sesuai seperti kulit, mata dan membran mukosa dengan model yang sesuai. Uji yang dilakukan harus sesuai untuk rute (kulit, mata, mukosa) dan durasi paparan atau kontak (lihat ISO 10993-10).

Uji reaktivitas intrakutan harus digunakan untuk menilai reaksi lokal dari jaringan terhadap ekstrak alat kesehatan. Uji ini dapat diterapkan apabila penentuan iritasi dengan uji dermal atau mukosa tidak sesuai (misalnya alat kesehatan implan atau kontak dengan darah).

Uji ini juga berguna bila bahan yang diekstrak bersifat hidrofob (lihat ISO 10993-10).

6.2.2.5 Toksisitas sistemik (akut)

Uji toksisitas akut sistemik harus digunakan apabila kontak memungkinkan absorpsi potensial dari luluhan yang toksik dan produk degradasi, untuk memperkirakan efek bahaya potensial dari setiap paparan tunggal atau ganda terhadap alat kesehatan, material dan/atau ekstraknya pada hewanuji, selama periode kurang dari 24 jam (lihat ISO 10993-11).

Uji pirogenitas termasuk mendeteksi reaksi pirogenik material yang dimediasi dari ekstrak alat kesehatan atau material. Tidak ada uji tunggal yang bisa membedakan reaksi pirogenik yang dimediasi material yang disebabkan kontaminasi endotoksin.

Bila memungkinkan, uji toksisitas akut sistemik bisa dikombinasi dengan toksisitas subakut dan subkronik dan protokol uji implantasi.

6.2.2.6 Toksisitas subakut dan subkronik

Uji toksisitas subakut dan subkronik harus dilakukan untuk menentukan efek dari paparan tunggal maupun ganda atau kontak dengan alat kesehatan, material dan/atau ekstraknya selama periode tidak kurang dari 24 jam hingga periode tidak lebih besar 10% dari total masa hidup hewan uji (misalnya hingga 13 minggu untuk tikus).

Uji ini bisa diabaikan bila tersedia data toksisitas kronik dari material terkait yang mencukupi untuk mengevaluasi toksisitas subakut dan subkronik. Alasan pengabaian uji harus dimasukkan dalam laporan evaluasi biologis keseluruhan. Uji ini harus sesuai dengan rute dan durasi kontak.

Uji toksisitas subakut dan subkronik tercantum dalam ISO 10993-11.

Bila memungkinkan, protokol uji toksisitas sistemik subakut dan subkronik bisa diperluas termasuk protokol uji implantasi untuk mengevaluasi efek sistemik dan lokal subakut dan subkronik.

6.2.2.7 Genotoksisitas

Deretan uji genotoksisitas *in vitro* menggunakan kultur sel hewan mamalia atau non mamalia atau tehnik lain harus digunakan untuk menentukan mutasi gen, perubahan struktur dan jumlah kromosom, dan toksisitas DNA atau gen lainnya yang disebabkan oleh alat kesehatan, material, dan/atau ekstraknya.

Bila uji *in vitro* memberi hasil positif, maka uji mutagenik *in vivo* harus dilakukan atau harus dibuat praduga bahwa material bersifat mutagenik (lihat ISO 10993-3).

6.2.2.8 Implantasi

Uji implantasi harus digunakan untuk menilai efek patologi lokal pada jaringan hidup, pada tingkat visual/terlihat (*gross level*) dan tingkat mikroskopik, dari contoh material atau produk jadiyang diimplankan melalui pembedahan atau ditempatkan pada tempat implan atau jaringan yang sesuai pada tujuan aplikasi (misalnya uji penggunaan dental khusus). Uji ini harus sesuai dengan rute dan durasi kontak.

Bila memungkinkan, protokol uji implantasi bisa diperluas untuk mengevaluasi efek lokal dan sistemik untuk memenuhi persyaratan pengujian toksisitas akut, subakut, subkronik dan kronik (lihat ISO 10993-6).

6.2.2.9 Hemokompatibilitas

Uji hemokompatibilitas harus digunakan untuk mengevaluasi, menggunakan model atau sistem yang sesuai, efek kontak darah dari alat kesehatan atau material dengan darah atau komponen darah.

Satu uji biokompatibilitas, hemolisis, menentukan tingkat lisis sel darah merah dan pengeluaran hemoglobin yang disebabkan oleh alat kesehatan, material, dan/atau ekstraknya secara *in vitro*.

Uji hemokompatibilitas lain yang spesifik juga didesain untuk mensimulasi geometri, kondisi kontak dan dinamika aliran alat atau material selama penerapan klinis dan menentukan interaksi darah/material/alat (lihat ISO 10993-4).

6.2.2.10 Toksisitas kronis

Uji toksisitas kronis harus digunakan pada alat kesehatan, material dan/atau ekstraknya untuk menentukan efek paparan tunggal maupun ganda selama periode utama daur hidup hewan uji (misal biasanya 6 bulan untuk tikus). Uji ini harus sesuai dengan rute dan durasi paparan atau kontak (lihat ISO 10993-11).

Bila memungkinkan, protokol uji toksisitas kronis sistemik dapat diperluas termasuk protokol uji implantasi untuk mengevaluasi baik efek kronik sistemik maupun lokal.

6.2.2.11 Karsinogenisitas

Bila tidak ada informasi dari sumber lain, pengujian potensi karsinogenisitas dari material/alat harus dipertimbangkan. Bagaimanapun, sangat jarang untuk uji karsinogenisitas dianggap sesuai untuk alat kesehatan (lihat ISO 10993-3). Uji karsinogenisitas harus digunakan untuk menentukan potensi tumorigenik dari alat kesehatan, material dan/atau ekstraknya dari paparan tunggal atau ganda atau kontak selama periode utama daur hidup hewan uji. Uji karsinogenisitas harus sesuai dengan rute dan durasi paparan atau kontak; studi seumur hidup atau model transgenik mungkin sesuai.

Uji ini bisa didesain untuk perlakuan toksisitas kronik maupun tumorigenisitas pada studi eksperimen tunggal.

6.2.2.12 Toksisitas reproduksi dan perkembangannya

Uji toksisitas reproduksi dan perkembangannya harus dilakukan untuk mengevaluasi efek potensial dari alat kesehatan, material dan/atau ekstraknya terhadap fungsi reproduksi, perkembangan embrionik (teratogenisitas), dan perkembangan prenatal dan postnatal dini. Uji toksisitas reproduksi/perkembangannya atau *bio-assay* harus dilakukan hanya jika alat memiliki dampak yang potensial terhadap potensi reproduksi subyek. Sebagai tambahan, uji seperti itu harus dipertimbangkan untuk alat/material yang digunakan selama masa kehamilan. Tempat aplikasi dari alat merupakan ukuran utama jika dipertimbangkan dilakukan uji. Uji toksisitas reproduksi dan perkembangannya diuraikan dalam ISO 10993-3.

6.2.2.13 Biodegradasi

Uji biodegradasi harus dipertimbangkan jika:

a) alat didesain untuk dapat terbiodegradasi

atau

b) alat ditujukan untuk diimplankan lebih dari 30 hari

atau

c) ada informasi bahwa material mungkin melepaskan zat toksik selama kontak tubuh.

Parameter yang mempengaruhi laju degradasi harus dinyatakan dan didokumentasikan.

Mekanisme biodegradasi sebaiknya dinyatakan. Mekanisme ini sebaiknya disimulasikan secara *in vitro* untuk menentukan laju degradasi dan pelepasan bahan kimia yang berpotensi toksik untuk memperkirakan paparan. Uji *in vivo* mungkin dipersyaratkan untuk menilai biodegradasi material.

Uji biodegradasi mungkin tidak diperlukan jika produk degradasi yang mungkin dihasilkan dapat diprediksi jumlahnya, dan dihasilkan pada laju yang sama dengan produk yang ada yang memiliki riwayat penggunaan klinis yang aman; dan/atau jika partikulat, berada pada keadaan fisik, yaitu distribusi ukuran dan bentuk, mirip dengan produk yang memiliki riwayat penggunaan klinis yang aman atau sudah ada data degradasi yang cukup terkait dengan zat dan produk biodegradasi sesuai tujuan penggunaan.

Kerangka kerja umum uji biodegradasi diberikan pada ISO 10993-9.

Uji biodegradasi secara *in vitro* khusus untuk polimer, keramik dan logam diuraikan berturut-turut pada ISO 10993-13, ISO 10993-14 dan ISO 10993-15.

6.2.2.14 Studi toksikokinetik

Tujuan melakukan studi toksikokinetik adalah mengevaluasi absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) dari bahan kimia yang diketahui bersifat toksik atau yang toksisitasnya tidak diketahui. Studi ini juga akan berfungsi untuk menentukan dosis yang dihantarkan pada organ sasaran untuk menilai bahaya terhadap kesehatan menggunakan model fisiologi berdasar farmakokinetik (PBPK = *Physiologically Based Pharmacokinetic)*. Hasil uji mungkin dapat diekstrapolasikan terhadap jenis kelamin, umur, spesies dan

dosis/paparan, tetapi dengan syarat ada pertimbangan kritis dari ahli untuk melakukan dan menjelaskan ekstrapolasi tersebut.

Kebutuhan studi toksikokinetik *in vivo*, untuk menentukan proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi dari luluhan dan produk degradasi alat kesehatan, material dan/atau ekstraknya (lihat 6.2.2.13 dan ISO 10993-16), harus dipertimbangkan hasil dari studi biodegradasi secara *in vitro*.

Ketika memutuskan apakah akan melakukan studi toksikokinetik atau tidak sebagai bagian dari evaluasi biologis alat kesehatan, produk jadi dan unsur kimianya, termasuk potensial dan desain produk degradasidan luluhan dalam kombinasi dengan tujuan penggunaan alat, harus diperhatikan (lihat 6.2.2.13).

Bila sesuai, proses degradasi teoritis harus diinvestigasi sebelum studi toksikokinetik dengan cara eksperimen *in vitro* (misalnya jaringan, homogenat atau sel), tidak hanya untuk alasan kenyamananhewan sebagaimana tertera pada ISO 10993-2, tetapi juga untuk menentukan produk degradasi yang kemungkinan besar dilepaskan.

Studi toksikokinetik harus dipertimbangkan bila:

a) alat didesain untuk *bioreabsorbable*

atau

b) alat merupakan implan yang kontak permanen, dan biodegradasi atau korosi signifikan diketahui atau mungkin, dan/atau migrasi luluhan dari alat terjadi

atau

c) jumlah substansial produk degradasi yang potensial toksik atau reaktif dan dapat meluluh mungkin atau diketahui dilepaskan dari alat kesehatan ke tubuh selama pemakaian klinik.

Studi toksikokinetik tidak diperlukan bila laju pelepasan produk biodegradasi dan luluhan yang dicapai atau diharapkan dari alat kesehatan khusus atau material sudah dinilai memberikan tingkat aman dari paparan klinis diikuti oleh acuan pada pengalaman riwayat yang signifikan, atau jika sudah tersedia data toksikologi atau toksikokinetik yang cukup terkait produk biodegradasi dan luluhan.

Lepasnya luluhan dan produk degradasi dari logam, campuran logam dan keramik biasanya terlalu rendah untuk menjadi alasan dilakukannya studi toksikokinetik, kecuali material didesain untuk mengalami biodegradasi.

Desain studi toksikokinetik untuk produk biodegradasi dan luluhan diberikan pada ISO 10993-16.

6.2.2.15 Imunotoksikologi

ISO/TS 10993-20 memberikan tinjauan imunotoksikologi dengan acuan khusus terhadap imunotoksisitas potensial alat kesehatan. Pengujian imunotoksisitas harus dipertimbangkan berdasar pada sifat kimia material pembuatan dan data dari sumber yang menyarankan efek imunotoksikologi atau jika potensial imunogenik dari tiap bahan kimia tidak diketahui.

7 Interpretasi data evaluasi biologis dan keseluruhan penilaian keamanan biologis

Penilai ahli yang memiliki pengetahuan dan pengalaman yang sesuai harus menentukan dan mendokumentasikan:

a) strategi dan program evaluasi biologis alat kesehatan;

b) kriteria untuk menetapkanmaterial yang dapat diterima untuk maksud penggunaan, sejalan dengan rencana manajemen risiko;

c) karakterisasi material yang memadai;

d) alasan pemilihan dan/atau pengabaian uji;

e) interpretasi dari data yang ada dan hasil pengujian;

f) kebutuhan data tambahan untuk melengkapi evaluasi biologis;

g) kesimpulan keamanan biologis secara menyeluruh dari alat kesehatan.

Lampiran A memberikan uji evaluasi umum yang sebaiknya dipertimbangkan untuk setiap kategori alat dan durasi.

Karena keragaman alat kesehatan, diakui bahwa tidak semua uji yang dilakukan pada suatu kategori akan perlu atau dapat diterapkan untuk alat yang diberikan. Sangat diperlukan pengujian untuk tiap alat berdasarkan ciri masing-masing.

Lampiran A
(Informatif)
Uji evaluasi biologis

Tabel A.1 merupakan kerangka kerja untuk pengembangan program penilaian dan bukan berupa daftar (lihat Pasal 6). Untuk alat kesehatan khusus, serangkaian uji yang berbeda mungkin diperlukan, termasuk pengujian yang melebihi atau kurang dari yang tertera pada Table A.1. Sebagai tambahan pada kerangka kerja yang ditetapkan pada tabel A.1, hal berikut harus dipertimbangkan berdasarkan pada penilaian risiko, yang dianggap sifat khusus dan durasi paparan: toksisitas kronis, karsinogenisitas, biodegradasi, toksikokinetik, imunotoksisitas, toksisitas reproduksi/perkembangannya atau toksisitas organ khusus lainnya.

Table A.1 – Uji evaluasi untuk dipertimbangkan

Kategori alat kesehatan berdasarkan			Efek biologis							
Sifat kontak tubuh (lihat 5.2)		Durasi kontak (lihat 5.3) **A – terbatas** (hingga 24 jam) **B –diperpanjang** (>24 jam hingga 30 hari) **C – permanen** (>30 hari)								
Kategori	**Kontak**		**Sitotoksisitas**	**Sensitisasi**	**Iritasi atau reaktivitas intrakutan**	**Toksisitas sistemik (akut)**	**Toksisitas subkronik (toksisitas subakut)**	**Genotoksisitas**	**Implantasi**	**Hemokompatibilitas**
Permukaan alat	Kulit	A	X[a]	X	X					
		B	X	X	X					
		C	X	X	X					
	Membran mukosa	A	X	X	X					
		B	X	X	X					
		C	X	X	X		X	X		
	Permukaan yang luka terbuka atau rusak	A	X	X	X					
		B	X	X	X					
		C	X	X	X		X	X		
Alat penghubung eksternal	Pembuluhdarah, tidak langsung	A	X	X	X	X				X
		B	X	X	X	X				X
		C	X	X		X	X	X		X
	Jaringan/tulang/gigi	A	X	X	X					
		B	X	X	X	X	X	X	X	
		C	X	X	X	X	X	X	X	
	Darah yang bersirkulasi	A	X	X	X	X				X
		B	X	X	X	X	X	X	X	X
		C	X	X	X	X	X	X	X	X
Alat implan	Jaringan/tulang	A	X	X	X					
		B	X	X	X	X	X	X	X	
		C	X	X	X	X	X	X	X	
	darah	A	X	X	X	X	X		X	X
		B	X	X	X	X	X	X	X	X
		C	X	X	X	X	X	X	X	X

[a] Tanda silang menunjukan data yang diperlukan untuk evaluasi keamanan biologis, berdasarkan pada analisis risiko. Bila data yang ada sudah mencukupi, maka pengujian tambahan tidak diperlukan

Lampiran B
(informatif)
Pedoman pada proses manajemen risiko

B.1 Umum

Lampiran ini menguraikan proses berkelanjutan agar pabrik dapat mengidentifikasi bahaya biologis terkait dengan alat kesehatan, memperkirakan dan mengevaluasi risiko, mengendalikan risiko, dan memantau efektifitas dari pengendalian.

B.2 Proses manajemen risiko

B.2.1 Umum

Tabel A-1 sebaiknya digunakan pada pelaksanaan penilaian risiko biologis untuk mengidentifikasi area yang perlu diperhatikan pada tinjauan literatur, pengalaman dan pengujian klinis. Risiko yang ditimbulkan oleh bahaya biologis teridentifikasi harus dievaluasi. Evaluasi keamanan biologis alat kesehatan sebaiknya merupakan strategi terencana berdasarkan kasus per kasus untukmengidentifikasi bahaya dan memperkirakan risiko bahaya yang sudah diketahui secara lebih baik. Strategi pengujian sebaiknya termasuk alasan untuk setiap pemilihan dan/atau pengabaian uji. Alasan tersebut sebaiknya berupa rencana yang jelas, padat, logis dan ilmiah untuk evaluasi keamanan biologis yang menunjukkan bahwa semua bahaya biologis sudah dipertimbangkan dan risiko terkait dinilai dan dikendalikan.

Berdasar pada proses manajemen risiko yang diuraikan pada ISO 14971, evaluasi biologis alat kesehatan dan materialnya membandingkan elemen berikut.

B.2.2 Analisis risiko

B.2.2.1 Maksud penggunaan/karakteristik alat

a) Tentukan setiap material/alat dan penggunaannya, dan yang layak dapat diduga penyalahgunaan.

b) Karakterisasi setiap material/alat secara fisika dan kimia.

B.2.2.2 Identifikasi bahaya biologis

a) Identifikasi bahaya material, zat aditif, bahan penolong proses, dan potensi luluhan lainnya.

b) Karakterisasi bahaya yang dimediasi secara kimia:
   - data toksikologi pada komponen material;
   - hubungan dosis – respon;
   - sifat toksisitas

c) Karakterisasi bahaya yang dimediasi secara non kimia

B.2.2.3 Penilaian paparan

a) Laju dan pola pelepasan luluhan.
b) Bentuk fisik.
c) Perkiraan paparan terhadap pasien (jumlah total atau yang tersedia secara klinis)

B.2.2.4 Perkiraan risiko

a) Informasi sebelum penggunaan dari material, zat aditif, bahan penolong proses, dan luluhan potensial lainya
b) Data dari evaluasi biologis
c) Data dari uji klinis dan pengalaman klinis
d) Perkiraan risiko dari bahaya yang teridentifikasi dan penilaian paparan.

B.2.2.5 Evaluasi risiko

a) Evaluasi perkiraan risiko terhadap kriteria keberterimaan (ditentukan sebelumnya pada rencana manajemen risiko).
b) Tentukan bila diperlukan kendali terhadap risiko.

B.2.2.6 Kendali risiko

a) Pengurangan risiko.
b) Pilihan analisis termasuk kelayakan.
c) Penerapan pengukuran kendali risiko
d) Evaluasi risiko sisa dan komunikasi.
e) Manfaat penilaian.
f) Analisis risiko/manfaat.
g) Bahaya lain yang dibangkitkan – dibangkitkan oleh pengukuran kendali.
h) Kelengkapan kendali risiko.

B.2.3 Evaluasi risiko/manfaat residual secara keseluruhan

a) Evaluasi risiko sisa secara keseluruhan terhadap kriteria keberterimaan (tentukan sebelumnya rencana manajemen risiko).
b) Keseluruhan penerimaan risiko.
c) Evaluasi manfaat secara keseluruhan.
d) Analisis risiko/manfaat secara keseluruhan.

B.2.4 Laporan evaluasi biologis

a) Dokumentasikan hasil dalam sebuah laporan.

B.2.5 Informasi post-produksi

a) Dokumen pengalaman post-produksi
b) Tinjauan pengalaman manajemen risiko

B.3 Pengujian dan laporan uji

Mengikuti logika ISO 14971, bila evaluasi risiko biologis disimpulkan dari data yang sudah ada bahwa risiko yang teridentifikasi dapat diterima, maka tidak diperlukan pengujian lebih lanjut. Jika tidak, sebaiknya ada informasi tambahan.

Pengujian harus dilakukan bila uji tambahan disimpulkan seperti untuk mengarah pada pencapaian kesimpulan, contoh alasan pengujian sebaiknya berdasarkan pada analisis risiko yang terkait dari data yang sudah ada.

Laporan uji sebaiknya memuaturaian bukti, penilaian temuan, dan penilaian kualitatif dari keberterimaannya.

Diskusi menyeluruh dari faktor yang mengarah pada kesimpulan, dengan alasan yang ringkas dan akurat untuk tiap keputusan, dan penjelasan atas ketidakpastian yang mendasari setiap keputusan adalah penting dan sebaiknya tersedia.

B.4 Laporan evaluasi biologis

Penilai ahli sebaiknya menentukan bila informasi yang tersedia mencukupi untuk memenuhi tujuan evaluasi keamanan biologis dan bila begitu, dokumentasikan bagaimana kesimpulan keamanan dicapai.

Laporan evaluasi biologis sebaiknya:
- memuat kesimpulan hasil keseluruhan evaluasi;
- konfirmasi bahwa analisis risiko dan kendali risiko sudah lengkap.

Laporan manajemen risiko sebaiknya disetujui oleh personil yang bertanggung jawab dan memegang otoritas.

B.5 Kesimpulan

Penggunaan uji dari seri ISO 10993, sebagai bagian proses manajemen risiko yang sesuai, memberikan validitas ilmiah pada proses evaluasi respon biologis, membuat ketetapan yang tepat untuk etika penggunaan hewan, dan memberikan jaminan ulang pada publik mengenai keamanan biologis alat kesehatan.

Lampiran C
(informatif)
Prosedur yang disarankan untuk tinjauan literatur

C.1 Pendahuluan

Suatu tinjauan dan evaluasi literatur penting untuk justifikasi dan perencanaan evaluasi biologis material atau alat kesehatan. Tujuan tinjauan seperti itu adalah untuk menentukan latar belakang ilmiah untuk evaluasi biologis. Selain itu juga menyediakan informasi penting untuk menilai risiko/manfaat dan pemenuhan etika pelaksanaan evaluasi terencana sebagaimana dipersyaratkan pada ISO 10993-2.

CATATAN Tinjauan literatur dapat membantu untuk menilai apakah data terkait yang tersedia pada literatur mencukupi untuk menunjukkan keamanan biologis alat yang diuji tanpa kebutuhan untuk generalisasi data lebih lanjutdari pengujian aktual atau untuk menyimpulkan bahwa data yang tersedia tidak mencukupi.

Tinjauan literatur merupakan aktifitas ilmiah yang sebaiknya dilakukan dengan teliti dan obyektif, dan sebaiknya diverifikasi oleh pihak ketiga.

C.2 Metodologi

C.2.1 Umum

Sebelum melakukan tinjauan literatur, rencana harus ditetapkan untuk identifikasi, seleksi, pembandingan dan tinjauan dari semua studi/data yang tersedia. Rencana ini harus didokumentasikan dan lebih baik bila berdasar pada praktek yang lazim untuk tinjauan sistematik terhadap literatur ilmiah.

C.2.2 Tujuan

Tujuan dari tinjauan literatur harus ditentukan dengan jelas. Tipe studi yang terkait dengan tujuan ini harus ditetapkan, dengan memperhatikan setiap pengetahuan mengenai material dan alat yang sudah biasa dipakai.

C.2.3 Kriteria pemilihan dokumen

Kriteria untuk pemilihan dan pengecualian data harus ditentukan dengan alasan yang sesuai. Data terpublikasi harus diambil dari publikasi ilmiah yang dikenal. Semua data terkait yang tidak terpublikasi harus diperhatikan untuk menghindari bias publikasi. Semua data harus dirujuk.

Tinjauan literatur harus menyatakan sumber literatur dan data, dan luasnya pencarian dari database atau kompilasi informasi.

C.2.4 Penilaian dokumen

Tinjauan literatur harus dengan jelas menilai kualitas dokumen dan luasnya literatur berkaitan dengan karakteristik khusus dan fitur material atau alat sesuai kesepakatan, dengan memperhatikan tujuan penggunaan alat.

Hal-hal berikut harus dipertimbangkan :

a) kemiripan alat pada dokumen terpilih dengan alat sesuai kesepakatan berdasar pada teknologi, kinerja kritis, desain dan prinsip operasi, sehingga penerapan literatur dapat dinilai;

b) relevansi hewan uji khusus yang digunakan pada studi pilihan untuk evaluasi biologis alat sesuai kesepakatan;

c) kondisi penggunaan material atau alat pada dokumen pilihan dan maksud penggunaan alat tersebut.

C.2.5 Evaluasi kritis dari literatur

Tinjauan literatur sebaiknya menilai signifikansi dan bobot studi desain yang berbeda dan antara data terpublikasi dan tidak terpublikasi. Bila data tidak terpublikasi termasuk dalam penilaian, maka tinjauan literatur akan diperlukan untuk mengidentifikasi signifikansi dari dokumen yang terlampir.

Faktor-faktor termasuk:
- apakah kesimpulan penulis dibuktikan dengan data yang tersedia;
- apakah literatur mencerminkan praktek medis dan teknologi terkini;
- apakah acuan yang diambil dari publikasi ilmiah yang sudah dikenal dan apakah dilaporkan pada jurnal *peer review* atau tidak;
- literatur hasil dari penelitian/studi yang dipublikasikan secara luas telah mengikuti prinsip-prinsip ilmiah.

Tinjauan literatur sebaiknya memuat evaluasi kritis terhadap literatur. Setelah dokumen diperoleh dan dinilai, kriteria pemilihan yang diterapkan dan pengecualian tiap dokumen dari evaluasi kritis harus ditetapkan. Suatu tinjauan akan lengkap apabila berkaitan dengan dengan alat dan maksud penggunaannya, dan laporan tinjauan yang terstruktur sebaiknya ditulis, terdiri dari:

a) uraian singkat material atau alat termasuk maksud penggunaan;
b) analisis semua literatur dan data pilihan, baik yang menguntungkan maupun yang tidak;
c) evaluasi kritis dari bahaya, risiko terkait dan pengukuran keamanan yang sesuai;
d) uraian metode pembobotan dokumen yang berbeda; perhatian khusus harus diberikan pada keadaan dimana ada pengulangan publikasi dari penulis yang sama, untuk menghindari pembobotan berlebih terhadap publikasi ganda dari uji yang sama;
e) daftar publikasi acuan silang (*cross reference)* yang sesuai pada evaluasi
f) kesimpulan dengan justifikasi, termasuk penilaian tiap manfaat yang mungkin bagi kesehatan dari penggunaan alat sebagaimana dimaksud oleh pabrik, terhadap kemungkinan risiko cedera atau sakit dari penggunaan, dengan memperhatikan “*state of the art”;* kesimpulan sebaiknya memperjelas bagaimana tujuan tinjauan literatur terpenuhi dan mengidentifikasi setiap perbedaan dengan bukti yang diperlukan untuk mencakup semua aspek yang terkait dengan keamanan dan kinerja (jika pengujian aktual dianggap diperlukan, kesimpulan sebaiknya juga memberikan detail tujuan yang terkait dan desain pengujian tersebut, berdasar pada hasil tinjauan literatur);
g) tanda tangan pembuat tinjauan dan tanggal

Bibliografi

[1] ISO 7405, Kedokteran gigi – Evaluasi biokompatibilitas alat kesehatan pada kedokteran gigi

[2] ISO 9000, Quality management systems – Fundamentals and vocabulary

[3] ISO 9001, Quality management systems – Requirements

[4] ISO 9004, Managing for the sustained success of an organization – A quality management approach

[5] ISO 13485, Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes

[6] ISO/IEC 17025, General requirements for the competence of testing and calibration laboratories

[7] Chemical Testing: OECD Guidelines for the Testing of Chemicals – Section 4: Health Effects

[8] Japan, Good Laboratory Practice for Preclinical Biological Tests of Medical devices; Ordinance of MHLW (03-23-2005)

[9] USA, GLP reference in the Federal Register